

# Současná a budoucí léčba tromboembolizmu u pacientů s fibrilací síní

Petr Heinc, Ondřej Moravec, Jan Přechek, Jana Ondrušková, Miloš Táborský

I. interní klinika – kardiologická Fakultní nemocnice Olomouc

Poslední nová evropská doporučení pro léčbu nemocných s fibrilací síní optimalizují antikoagulační léčbu na základě nové stratifikace rizika tromboembolizace dle tzv. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc skóre, nicméně jen okrajově se zmiňují o budoucnosti alternativní antikoagulační léčby pomocí přímých inhibitorů trombinu, nebo inhibitorů faktoru Xa. Tento článek pojednává o limitacích a potenciálních výhodách nových antikoagulancií, shrnuje výsledky studií s novými perorálními antikoagulanciemi v nejpokročilejším stadiu klinického výzkumu a odhaduje perspektivu nové éry antikoagulační léčby.

**Klíčová slova:** antitrombotická léčba, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc skóre, budoucnost přímých inhibitorů trombinu, inhibitory faktoru Xa.

## Contemporary and future treatment of thrombembolism in patients with atrial fibrillation

The last new European guidelines for the management of atrial fibrillation optimize antithrombotic treatment according to new risk stratification (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc score) but the future of alternative antithrombotic treatment using direct thrombin antagonists or factor Xa inhibitors is negligibly mentioned. This article concerns the limitations and potential advantages of the new anticoagulant agents, reviews the results of the trials with new anticoagulants in most advanced stages of clinical research and estimates perspectives of new era of anticoagulant treatment.

**Key words:** antithrombotic treatment, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc score, future of direct thrombin antagonists, factor Xa inhibitors.

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(5–6): 245–249

### Úvod

Současná léčba tromboembolizmu se nově řídí evropskými doporučeními pro léčbu nemocných s fibrilací síní (FS), která byla vydána v loňském roce (1). V kapitole zabývající se antitrombotickou léčbou došlo k inovaci především na poli stanovení rizika tromboembolizace – tzv. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc skóre (tabulka 1), vedení optimální antikoagulační léčby na základě nově stanoveného rizika tromboembolizace, stanovení rizika

**Tabulka 1.** Riziko embolizační mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní bez přítomné chlopňové vady pro stanovení antitrombotické léčby dle CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc skórovací stratifikace

| Rizikové faktory dle CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> Vasc stratifikace                                  | Body - skóre |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Prodělaná CMP nebo TIA                                                                                   | 2            |
| Věk > 75 let                                                                                             | 2            |
| Hypertenze                                                                                               | 1            |
| Diabetes mellitus                                                                                        | 1            |
| Srdeční selhání/ levokomorová dysfunkce                                                                  | 1            |
| Věk 65–74 let                                                                                            | 1            |
| Ženské pohlaví                                                                                           | 1            |
| Cévní onemocnění (prodělaný infarkt myokardu, periferní arteriální onemocnění, aortální sklerotický plát | 1            |
| Maximum                                                                                                  | 9            |
| CMP – cévní mozková příhoda; TIA – tranzitorní ischemická ataka                                          |              |

krvácení – tzv. HASBLED (tabulka 2), vedení kombinované antitrombotické léčby v různých klinických situacích (tabulka 3 a 4) a relativně okrajově byla uvedena nová antitrombotika ve výzkumné fázi, kde jen jako možná alternativa k warfarinu byl zmíněn dabigatran. Během letošního roku došlo v USA, Kanadě i v Evropě k dalším úpravám v nedávno vydaných doporučeních pro léčbu nemocných s FS, a to především na poli antitrombotické léčby. V současné době jsou k publikaci připravena naše národní doporučení, která již predikují budoucnost antikoagulační léčby, byť časový horizont nelze přesně stanovit.

### Vývoj antikoagulační léčby

Tromboembolizmus vycházející z venózního či arteriálního řečiště, nebo přímo ze srdečních struktur, představuje základní příčinu morbidity a mortality. Rychle účinkující antikoagulancia, jako je heparin, se používají k prevenci a k zahájení léčby tromboembolizmu a během revaskularizačních procedur (2), zatímco pomaleji působící antikoagulancia, jako je warfarin, se používají k dlouhodobé léčbě (3). Zavedení nízkomolekulárních heparinů (NMH) a fondaparinuxu zjednodušilo parenterální antikoagulační léčbu a tato nová antikoagulancia vytlačila heparin v mnoha indikacích (4). Vývoj nových antikoagulancií, která by vytěsnila z medikace warfarin, probíhal podstatně pomaleji, než tomu bylo u parenterálních antikoagulancií. Ximelagatran, orální inhibitor trombinu,

byl krátce v praxi v roce 2006, ale byl velmi brzy stažen pro své hepatotoxické vlastnosti (5). Přes mnohaleté úsilí, teprve výzkum dabigatranu, nového orálního inhibitoru trombinu, rivaroxabanu a apixabanu, nových orálních inhibitorů faktoru Xa, vedl k pokroku v účinné perorální antikoagulační léčbě, která je schopna nahradit léčbu warfarinem (4). Pouze v Evropě a v Kanadě byl schválen dabigatran a rivaroxaban v ambulantní perorální prevenci venózního tromboembolizmu po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu. Podstatně větší potřeba však byla v náhradě warfarinu při dlouhodobé preventivní antikoagulační léčbě u nemocných s fibrilací síní. Výsledky dlouhodobých randomizovaných studií (RE-LY, ROCKET-AF a nově ARISTOTLE), které srovnávaly dabigatran, rivaroxaban a apixaban s warfarinem v prevenci cévních mozkových příhod (CMP) u nemocných s FS, ukázaly, že nová perorální antikoagulancia mají potenciál být efektivnější a bezpečnější než je tomu u warfarinu (6). Pokud tyto výsledky budou zopakovány i v součinnosti s ostatními léky a v přidatných klinických situacích, pak perorální inhibitory trombinu a inhibitory faktoru Xa brzy vytěsní warfarin z antikoagulační medikace.

### Limitace současných antikoagulancií

Ke zjednodušení počáteční léčby arteriální i venózní trombózy vedlo zavedení nízkomolekulárních heparinů a fondaparinuxu, jelikož tato

Tabulka 2. Stanovení rizika krvácení dle rizikové stratifikace HAS-BLED

| 1. písmeno rizikového faktoru | Rizikový faktor krvácení                                 | Body – skóre |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------|
| H Hypertension                | hypertenze                                               | 1            |
| A Abnormal                    | porucha ledvinných či jaterních funkcí (1 bod za každou) | 1 nebo 2     |
| S Stroke                      | cévní mozková příhoda                                    | 1            |
| B Bleeding                    | krvácení                                                 | 1            |
| L Labile                      | kolísavá INR hodnota                                     | 1            |
| E Elderly                     | věk > 65 let                                             | 1            |
| D Drugs                       | léky nebo alkohol (1 bod za každý)                       | 1 nebo 2     |
| Maximum                       |                                                          | 9            |

INR – mezinárodní normalizovaný poměr; hypertenze je definována jako systolický tlak krve > 160 mmHg. Abnormální funkce ledvin je definována jako přítomnost chronické dialýzy, nebo stav po transplantaci ledviny, nebo hladina kreatininu v séru ≥ 200 μmol/l. Abnormální funkce jater jsou definovány jako chronické onemocnění jater (např. cirhóza), nebo biochemické poškození jater ve smyslu signifikantně zvýšeného bilirubinu (dvojnásobek horního limitu normy ve spojení s trojnásobkem horního limitu normy u transamináz - AST/ALT/alkalická fosfatáza). Krvácení znamená krvácení v anamnéze, nebo přítomnost predispozice ke krvácení (krvácivá diatéza, anémie aj.). Jako kolísavá INR hodnota jsou nestabilní/vysoké hodnoty INR nebo časté hodnoty mimo terapeutické rozmezí (např. 60%). Léky nebo alkoholem je míněna doprovodná léčba např. antiagregancií, nesteroidními antiflogistiky nebo nadměrné pití alkoholu

Tabulka 3. Strategie antitrombotické léčby po zavedení koronárního stentu u nemocných s FS s > 1 rizikovým faktorem dle CHA2DS2Vasc stratifikace (doporučená antikoagulační léčba) a současně s nízkým až středním rizikem krvácení dle HAS-BLED stratifikace – skóre 0–2

| Způsob intervence | Typ zavedeného stentu      | Doporučená antitrombotická léčba                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| elektivní         | metalický                  | 1 měsíc: trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100mg, clopidogrel 75mg/den), dlohodobě: warfarin (INR 2,0–3,0)                                                                                     |
| elektivní         | potahovaný (DES)           | 3–6 měsíců: trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den). Do 1 roku: duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování. Dlohodobě: warfarin (INR 2,0–3,0) |
| akutní            | metalický/potahovaný (DES) | 6 měsíců: trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den). Do 1 roku: duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování. Dlohodobě: warfarin (INR 2,023,0)   |

DES – potahované stenty, sirolimus, everolimus; tacrolimus – trojkombinační léčba 3 měsíce; paclitaxel – trojkombinační léčba 6 měsíců; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; ASA – kyselina acetylosalicylová

Tabulka 4. Strategie antitrombotické léčby po zavedení koronárního stentu u nemocných s FS s > 1 rizikovým faktorem dle CHA2DS2Vasc stratifikace (doporučená antikoagulační léčba) a současně s vysokým rizikem krvácení dle HAS-BLED stratifikace – skóre ≥ 3

| Způsob intervence | Typ zavedeného stentu                                         | Doporučená antitrombotická léčba                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| elektivní         | metalický<br>potahované stenty (DES)<br>by se neměly používat | <b>2 – 4 týdny:</b> trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den)<br><b>dlohodobě:</b> warfarin (INR 2,0–3,0)                                                                                    |
| akutní            | metalický<br>potahované stenty (DES)<br>by se neměly používat | <b>4 týdny:</b> trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75mg/den)<br><b>do 1 roku:</b> duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování<br><b>dlohodobě:</b> warfarin (INR 2,0–3,0) |
|                   | v případě použití potahovaného stentu (DES)                   | <b>3–6 měsíců:</b> trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den)<br><b>dlohodobě:</b> warfarin (INR 2,0–3,0)                                                                                     |

INR – mezinárodní normalizovaný poměr, ASA – kyselina acetylosalicylová

antikoagulancia mohou být podávána subkutánně bez potřeby monitorace antikoagulační účinnosti. Riziko heparinem indukované trombocytopenie je přítom u nízkomolekulárních heparinů podstatně nižší než u heparinu samotného, nicméně potřeba denních subkutánních injekcí limituje jejich po-

dávání pro dlouhodobou antikoagulační léčbu. Určitou nevýhodou je jejich potenciál pro kumulaci v přítomnosti renální insuficience, chybění antidota a riziko katetrové trombózy, pokud jsou tyto preparáty používány samotné jako antikoagulancia u nemocných podstupujících perkutánní koro-

nární intervenci (PCI). Chybění antidota je problém hlavně v případech fondaparinuxu, který má výrazně prodloužený poločas rozpadu. Protamin sulfát pouze částečně neutralizuje antikoagulační aktivitu nízkomolekulárních heparinů a nemá vůbec žádný efekt na fondaparinux (4). U pacientů podstupujících PCI, bivalirudin je bezpečnou a účinnou alternativou heparinu. Bivalirudin se může používat u nemocných s heparinem indukovanou trombocytopenií a není spojen s katetrovou trombózou. Jeho krátký poločas nevyžaduje podání antidota ve většině klinických situací, ale bivalirudin se může rovněž kumulovat u nemocných s renální insuficíencí (7, 8). Výhodou heparinu a bivalirudinu při PCI je proti fondaparinuxu a enoxaparinu možnost titrace dávky podle koagulačních testů.

Perorální antagonistu vitamínu K, u nás zastoupený warfarinem, představoval doposud jediné aktivní perorální antikoagulancium pro dlouhodobé užití. Přestože warfarin je velmi účinný, má celou řadu limitací (tabulka 5). Tyto limitace představují pomalý nástup účinku, variabilní dávkování dané základním genetickým polymorfizmem, který ovlivňuje metabolismus warfarinu, dietní interakce a lékové interakce, které ovlivňují jeho antikoagulační účinnost (9). K těmto limitacím patří i monitorace účinnosti antikoagulace, která je nezbytná k zjištění terapeutických hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (INR), jelikož nadměrná antikoagulace je spojena se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací a nedostatečná antikoagulace je spojena se zvýšeným rizikem tromboembolických komplikací. Častá kontrola koagulace nevyhovuje nemocným ani lékařům a představuje zvýšené náklady pro celý zdravotnický systém a navíc při pečlivé monitoraci se zjišťuje, že INR se často pohybuje mimo terapeutické rozmezí. Ačkoli jakákoli monitorace INR zvyšuje účinnost antikoagulační léčby, není dostupná pro všechny nemocné. Mnoho limitací antikoagulační léčby vede k omezené prevenci CMP a ve svém důsledku vytváří potřebu vývoje nových orálních antikoagulancií s potenciálními výhodami proti stávajícímu warfarinu (tabulka 6).

Potenciální výhody nových antikoagulancií

Ačkoli potřeba nových parenterálních antikoagulancií je menší než potřeba perorálních antikoagulancií, několik nových parenterálních antikoagulancií je již v pokročilém stadiu vývoje. Jde především o ultranízkomolekulární heparin, dominantně zaměřený na faktor Xa – idrabiotaparinux (10, 11) a nové antikoagulancium pod názvem RB 006 (12), dominantně zaměřené na faktor IXa. Obě léčivé látky mají rychlý nástup an-

Tabulka 5. Limitace antitrombotické léčby warfarinem

| Limitace                                               | Klinické důsledky                                                             |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| pomalý nástup a ústup účinku                           | počáteční potřeba jiného, rychle účinkujícího antikoagulancia                 |
| interindividuální variabilita antikoagulačního efektu  | velká variabilita dávkování                                                   |
| úzké okno účinné antikoagulační léčby                  | potřeba relativně časté monitorace antikoagulace                              |
| lékové a potravinové interakce                         | dietní opatření a potřeba monitorace antikoagulace                            |
| redukce syntézy všech proteinů závislých na vitamínu K | riziko kožní nekrózy při depleci proteinu C nebo S, potenciál pro osteoporózu |

ikoagulačního účinku a důležité pozitivum pro obě tato nová antikoagulancia je fakt, že pro obě látky existuje antidotum, které po intravenózním podání rychle neutralizuje antikoagulační účinek (avidin, resp. RB 007).

U perorálních antikoagulancií je nejdále vývoj látek, které působí buď na trombin, nebo na faktor Xa. Cílem působení nových antikoagulačních látek je logicky hlavně trombin, který je ústředním článkem v koagulační kaskádě. Trombin nejenže převádí fibrinogen na fibrin, ale zesiluje svůj vlastní vznik zpětně vazebnou aktivací faktorů V, VIII a IX. Trombin je navíc také potentním destičkovým agonistou. Trombinová inhibice tedy nejen

oslabuje tvorbu fibrinu, ale také redukuje tvorbu trombinu a redukuje aktivaci destiček.

Přímé trombinové inhibitory mají výhodu potenciálně většího účinku než nepřímé inhibitory, kterými jsou heparin a nízkomolekulární hepariny. Zatímco kapacita nepřímých inhibitorů trombinu je limitována pouhou inhibicí trombinu vázaného na fibrin, přímé inhibitory trombinu inaktivují trombin vázaný na fibrin a stejně dobře inaktivují i volný trombin (13, 14). To obdaňuje přímé inhibitory trombinu lepší supresi růstu trombu, jelikož tromby v sobě skrývají trombin a trombin vázaný na fibrin je důležitým spouštěčem další expanze trombu.

Průkaz podporující správnost cíleného působení na trombin podala již studie s ximelagatranem a účinnost léčby inhibitory trombinu povrdila i studie s dabigatranem, který nebyl horší jak enoxaparin 1 x denně v tromboembolické profylaxi po náhradě kyčelního či kolenního kloubu protézou (15), nebyl horší jak warfarin v léčbě žilního tromboembolizmu (16) a byl lepší než warfarin v prevenci mozkových příhod a systémového embolizmu u nemocných s fibrilací síní (6). Na rozdíl od ximelagatranu, dabigatran není hepatotoxický.

Průkazné studie s novými perorálními antikoagulanciemi

Studie RE-LY (6) byla dvojitě zaslepená, randomizovaná studie, která porovnávala dabigatran

s warfarinem v prevenci tromboembolických příhod u nemocných s FS a nejméně jedním rizikovým faktorem pro vznik CMP. Studie měla více jak 18 000 nemocných a ukázala, že ve skupině léčené warfarinem byl výskyt CMP nebo systémových embolizací u 1,69% sledovaných/rok, zatímco ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2 x 110 mg denně byl výskyt CMP nebo systémových embolizací u 1,53% sledovaných/rok a ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2 x 150 mg denně byl výskyt CMP nebo systémových embolizací u 1,11% sledovaných/rok. Z výsledků vyplývá, že dabigatran v dávce 2 x 110 mg nebyl horší jak warfarin v prevenci CMP a tromboembolizace (P < 0,001) a dabigatran v dávce 2 x 150 mg byl účinnější než warfarin v prevenci CMP a tromboembolizace (P < 0,001). Výskyt velkých krvácivých komplikací byl 3,36%/rok ve skupině léčené warfarinem, 2,71%/rok ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2 x 110 mg denně a 3,11%/rok ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2 x 150 mg denně. Z těchto výsledků vyplývá, že velkých krvácivých příhod bylo proti skupině léčené warfarinem signifikantně méně ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2 x 110 mg (P < 0,003) a nesignifikantně méně ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2 x 150 mg (P = 0,31). Výskyt krvácivých CMP byl 0,38%/rok ve skupině léčené warfarinem, 0,12%/rok ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2 x 110 mg denně a 0,10%/rok ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2 x 150 mg denně, což znamená, signifikantně nižší výskyt krvácivých CMP v obou skupinách léčených dabigatranem (P < 0,001). Nebyl žádný signifikantní rozdíl v mortalitě ani v hepatotoxicitě mezi jednotlivými skupinami.

Studie ROCKET-AF (17) byla dvojitě zaslepená, randomizovaná studie, která porovnávala rivaroxaban v dávce 20 mg 1 x denně (v dávce 15 mg 1 x denně u nemocných s renální insuficíencí s clearance kreatininu 30–49 ml/min.) s warfarinem v prevenci CMP a tromboembolických příhod u nemocných s FS ve zvýšeném riziku vzniku CMP. Studie měla více jak 14 000 nemocných a ukázala, že ve skupině léčené warfarinem byl výskyt CMP nebo systémových embolizací u 2,2% sledovaných/rok, zatímco ve skupině léčené rivaroxabanem byl výskyt CMP nebo systémových embolizací u 1,7% sledovaných/rok. Z výsledků vyplývá, že rivaroxaban v dávce 20 mg nebyl horší jak warfarin v prevenci CMP a tromboembolizace (P < 0,001). Výskyt velkých i menších krvácivých komplikací byl 14,5%/rok ve skupině léčené warfarinem a 14,9% ve skupině léčené rivaroxabanem. Z těchto výsledků vyplývá, že velkých i menších krvácivých příhod

Tabulka 6. Výhody nových perorálních antikoagulačních léků

| Výhody                                         | Klinické důsledky                                             |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| rychlý nástup účinku                           | nevyžaduje jiné antikoagulancium s rychlejším nástupem účinku |
| předvídatelný antikoagulační efekt             | nevyžaduje žádnou monitoraci antikoagulace                    |
| mají specifický enzymatický cíl svého působení | nízké riziko vedlejších účinků*                               |
| nízký potenciál pro potravinové interakce      | nevyžadují žádná dietní opatření                              |
| nízký potenciál pro lékové interakce           | mají velmi omezené lékové restriktce                          |

\*Pozn.: Ve studii RE-LY došlo ke statisticky významnějšímu vysazení dabigatranu proti warfarinu, ale jen z gastrointestinálních příčin. Ve studii ROCKET AF nebyl rozdíl ve vedlejších účincích mezi rivaroxabanem a warfarinem

Tabulka 7. Základní srovnávací charakteristiky průkazných studií s novými perorálními antikoagulanciemi

| Charakteristika studií                                                     | RELY dabigatran                      | ARISTOTLE apixaban                 | ROCKET AF rivaroxaban                |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| mechanismus účinku                                                         | faktor IIa                           | faktor Xa                          | faktor Xa                            |
| počet pacientů                                                             | 18 113                               | 18 201                             | 14 264                               |
| dávkování                                                                  | 150 mg 2 x denně<br>110 mg 2 x denně | 5 mg 2 x denně<br>2,5 mg 2 x denně | 20 mg 1 x denně<br>(15 mg 1 x denně) |
| průměr CHADS2 skóre                                                        | 2,1                                  | 2,1                                | 3,5                                  |
| průměr TTR                                                                 | 64 %                                 | 62 %                               | 55 %                                 |
| medián TTR                                                                 | 67 %                                 | 66 %                               | 58 %                                 |
| přerušení léčby – studijní lék/ warfarin                                   | 21,2 % / 16,6 %                      | 25,3 %/ 27,5 %                     | 23,9 %/ 22,4 %                       |
| CHADS2 skóre – riziko tromboembolizace; TTR – doba v terapeutickém rozmezí |                                      |                                    |                                      |

bylo v obou skupinách srovnatelně. Výskyt krvácivých CMP byl 0,7%/rok ve skupině léčené warfarinem a 0,5%/rok ve skupině léčené rivaroxabanem a výskyt fatálních krvácivých komplikací byl 0,5%/rok ve skupině léčené warfarinem a 0,2%/rok ve skupině léčené rivaroxabanem, což znamená, signifikantně nižší výskyt krvácivých CMP ( $P < 0,02$ ) a signifikantně nižší výskyt fatálních krvácivých komplikací ( $P < 0,003$ ) ve skupině léčené rivaroxabanem proti skupině léčené warfarinem.

Na letošním evropském kardiologickém kongrese v Paříži byly prezentovány výsledky studie ARISTOTLE (18). Tato rovněž dvojité zaslepená, randomizovaná studie porovnávala apixaban v dávce 5 mg 2x denně s warfarinem v prevenci CMP a systémových tromboembolických příhod u nemocných s FS ve zvýšeném riziku vzniku CMP. Studie měla více jak 18 000 nemocných a ukázala, že ve skupině léčené warfarinem byl výskyt CMP nebo systémových embolizací u 1,6% sledovaných/rok, zatímco ve skupině léčené apixabanem byl výskyt CMP nebo systémových embolizací u 1,27% sledovaných/rok. Z výsledků vyplývá, že apixaban v dávce 2 x 5 mg nebyl horší jak warfarin v prevenci CMP a tromboembolizace ( $P < 0,001$ ), superiorita proti warfarinu byla na hladině statistické významnosti  $P = 0,01$ . Výskyt velkých krvácivých komplikací byl 3,09%/rok ve skupině léčené warfarinem a 2,13% ve skupině léčené apixabanem. Z těchto výsledků vyplývá, že velkých krvácivých příhod bylo proti skupině léčené warfarinem signifikantně méně ve skupině léčené apixabanem v dávce 2 x 5 mg ( $P < 0,001$ ). Výskyt hemoragických CMP byl 0,47%/rok ve skupině léčené warfarinem a 0,24%/rok ve skupině léčené apixabanem, z čehož vyplývá, že hemoragických CMP bylo signifikantně méně ve skupině léčené apixabanem v dávce 2 x 5 mg ( $P < 0,001$ ). Celkově byly učiněny závěry, že apixaban v dávce 2 x 5 mg byl účinnější jak warfarin v prevenci CMP a systémové embolizace při nižším výskytu krvácivých komplikací. Základní srovnávací charakteristiky průkazných studií s novými perorálními antikoagulanty ukazuje tabulka 7.

Budoucí léčba tromboembolizmu

Ačkoli zavedení nízkomolekulárních heparinů a fondaparinuxu do praxe potřebo moderní parenterální antikoagulační léčby snížilo, některé problémy nadále přetrvávají. NMH a fondaparinux jsou problematické u nemocných s výrazně narušenými funkcemi ledvin, chybění antidota je určitá nevýhoda u fondaparinuxu a brání plnému rozšíření NMH. Zavedením fondaparinuxu se

Tabulka 8. Doporučení pro prevenci tromboembolie dle rizikových faktorů CHA2DS2Vasc stratifikace

| Rizikové faktory dle tabulky 1                                                                                       | Doporučená antitrombotická léčba                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Žádný rizikový faktor<br>Minimální riziko CMP/TE                                                                     | Kyselina acetylosalicylová 75 - 325mg/den, nebo žádná antitrombotická léčba<br><b>Preference: Žádná antitrombotická léčba</b>                                                                          |
| Počet rizikových faktorů = 1<br>Střední riziko CMP/TE                                                                | Kyselina acetylosalicylová 75 - 325mg/den nebo Warfarin (INR = 2,0 - 3,0), nebo Dabigatran 2x 110 mg/den + doporučení SPC<br><b>Preference: Warfarin (výhledově Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban)</b> |
| Počet rizikových faktorů > 1<br>Vysoké riziko CMP/TE                                                                 | Warfarin (INR = 2,0-3,0 - optimální INR = 2,5), nebo Dabigatran 2x 150 mg/den + doporučení SPC<br><b>Preference: Warfarin (výhledově Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban)</b>                            |
| INR – mezinárodní normalizovaný poměr; CMP – cévní mozková příhoda; TE – tromboembolizmus; SPC - Souhrn údajů o léku |                                                                                                                                                                                                        |

eliminovalo riziko heparinem indukované trombocytopenie, nicméně podání fondaparinuxu spouští tvorbu protilátek, a to může být problematické, pokud má být pak nemocný převeden zpět na heparin nebo na NMH (19). U nových parenterálních syntetických antikoagulantů, která jsou eliminována extrarenálně, je možno jejich účinek snadno zrušit a nezpůsobují trombocytopenii, což je výhoda proti současným novým antikoagulantům za určitých klinických situací. Tato nová antikoagulancia s existujícím antidotem, jako např. nový RB007/RB008, mají všechny tyto potřebné rysy.

Největší medicínskou předností nových perorálních antikoagulantů je jejich jednodušší podávání proti warfarinu. Slibné výsledky s dabigatranem a rivaroxabanem u nemocných podstupujících náhradu kyčelního či kolenního kloubu již napomohly u těchto nemocných k praktickému zavedení ambulantní prevence tromboembolizmu těmito novými antikoagulanty. Příznivé výsledky studie RE-LY povedou pravděpodobně k revoluční změně v dlouhodobé antikoagulační léčbě. Vyšší dávkování dabigatranu (2x 150 mg denně) vede k menšímu výskytu mozkových příhod při současném menším výskytu intrakraniálních krvácivých komplikací ve srovnání s warfarinem a nižší dávkování dabigatranu (2x 110 mg denně) vede k srovnatelnému antitrombotickému efektu při nižším výskytu krvácivých komplikací ve srovnání s warfarinem. Díky tomu máme nyní příležitost na míru přizpůsobit antikoagulační léčbu potřebám nemocných. Jednoduché fixní dávkování bez potřeby monitorace účinnosti antikoagulační léčby by měla vést ke zvýšení počtu nemocných s FS, kteří pro zvýšené riziko tromboembolizace budou na antikoagulační léčbě.

Navzdory optimismu, přechod od warfarinu k novým antikoagulantům bude pravděpodobně postupný, protože warfarin ve správném dávkování má ověřenou účinnost, je zaběhlý do klinické praxe a cena nových antikoagulantů je příliš vysoká.

Evropská agentura pro léčiva (European Medicines Agency – EMA) vydala v srpnu letošního roku veřejnou zprávu s hodnocením přípravku Pradaxa (dabigatran etexilate). Tato zpráva komise pro humánní léčivé přípravky uznala oprávněnost rozhodnutí o registraci a doporučila podmínky pro užívání Pradaxy. V indikaci prevence CMP a tromboembolizmu u nemocných s fibrilací síní bez chlopenní vady doporučila dlouhodobé podávání Pradaxy v dávce 2 x 150 mg denně. Nižší dávka se doporučuje podávat u nemocných s mírnou renální insuficiencí, kteří jsou ve vysokém riziku krvácení, u nemocných ve věku nad 80 let a u nemocných, kteří současně užívají verapamil. Nižší dávka by měla být podávána i u nemocných ve věku 75 – 80 let, kteří jsou ve vysokém riziku krvácení. Všichni nemocní se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací by měli být důkladně sledováni a dávka Pradaxy by měla být snížena na základě úvahy lékaře. Tato doporučení EMA, která respektují SPC (souhrn údajů o léku), platí nově pro praktické použití v evropských státech. Ve Spojených státech amerických FDA (Food and Drug Administration) schválila pro prevenci CMP a tromboembolizmu u nemocných s fibrilací síní bez chlopenní vady jen dabigatran o síle 150 mg a dodatek amerických doporučení byl tímto donucen řešit tuto situaci ne zcela standardním způsobem. V případech, kde je indikována nižší dávka dabigatranu, je doporučena dávka 2x 75 mg denně, přestože v takovém režimu se ve studii RE-LY vůbec nepostupovalo a preventivní účinek této dávky lze jen teoreticky odhadovat.

V souladu s doporučeními EMA lze upřesnit podávání dabigatranu za dalších klinických situací, která nebudou v rozporu s SPC. Tabulka 8 nabízí takové řešení, které lze v nejbližší budoucnosti očekávat a přitom nejde jen o slepé přejímání evropských nebo amerických doporučení, ale vychází přísně logicky z výsledků všech dosavadních analýz studie RE-LY.



## Jaké preference lze očekávat v éře nové antikoagulační léčby inhibitory trombinu a inhibitory faktoru Xa?

Všechna antikoagulantia inhibují koagulaci blokováním tvorby trombinu, blokováním trombinové aktivity, nebo blokáci obého. Výsledky studií s dabigatranem, fondaparinuxem, rivaroxabanem a apixabanem potvrzují antikoagulační funkci trombinu i faktoru Xa a zatím není žádný přesvědčivý důkaz, zda je lepší ovlivnění jednoho faktoru, či druhého. Je třeba přímého vzájemného porovnání všech těchto nových antikoagulantů, aby bylo možno určit, zda existují nějaké podstatné rozdíly v účinnosti či bezpečnosti mezi těmito novými antikoagulanty. Takové srovnávací studie jsou však v nejbližší budoucnosti nepravděpodobné z důvodu potencionálního obchodního rizika. Nepřímé srovnání nových antitrombotik napříč jednotlivými studiemi je problematické až nemožné, jelikož porovnání by bylo výrazně zkreslené různorodou závažností onemocnění, různými kombinacemi doprovodných onemocnění, různými typy intervencí a v neposlední řadě z toho pramenících rozpuků při hodnocení rozdílných výsledků jednotlivých studií.

Hepatotoxicita, resp. vedlejší hepatální účinky ximelagatranu, vedly k jeho okamžitému stažení z medikace, proto při všech hodnoceních bude u jednotlivých antikoagulantů věnována zvýšená pozornost na potenciální vedlejší účinky. Dabigatran etexilát není hepatotoxický, což ukazuje, že hepatotoxicita není spojena jako vedlejší účinek pro celou třídu inhibitorů trombinu. Žádné z nových perorálních antikoagulantů v pokročilém stadiu vývoje zatím neprokázalo hepatotoxické účinky, nicméně bude potřeba znát výsledky dlouhodobého sledování. Vzhledem k tomu, že medikace nových antitrombotik je spojena současně s určitým nárůstem krvácivých komplikací, pozornost se upírá na riziko těchto komplikací v důsledku chybění antidota u většiny nových antikoagulačních léků. K minimalizaci tohoto rizika se hledá nejvhodnější dávkování většiny nových preparátů, aby se optimalizoval vztah celkového účinku a bezpečnosti. V tomto směru dávají nová perorální antikoagulantia s fixní dávkou

bez potřeby monitorace antikoagulace největší příslib. Efektivnější perorální léčba zvyšuje výtežnost antikoagulační profylaxe u nemocných s fibrilací síní, čímž snižuje riziko úmrtí a invalidity v důsledku mozkových příhod. Hledání nových antikoagulantů, které by více než adekvátně nahradily antagonisty vitamínu K (warfarin), se zdá být téměř završeno a jejich uplatnění bude otázkou nejbližší budoucnosti.

## Závěr

Léčba tromboembolizmu se v současné době řídí evropskými doporučeními pro léčbu nemocných s fibrilací síní, která byla publikována v roce 2010. V kapitole zabývající se antitrombotickou léčbou došlo k inovaci především na poli stanovení rizika tromboembolizace – tzv. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc skóre a na základě této stratifikace byla stanovena optimální antikoagulační léčba za různých klinických situací, která je postavena na dlouhodobých zkušenostech s warfarinem. Klinické studie posledních let však prokázaly přinejmenším stejnou antikoagulační efektivitu při vyšší bezpečnosti ve srovnání s warfarinem u inhibitorů trombinu a u inhibitorů faktoru Xa, které jsou v nových doporučeních zmíněny jen okrajově. Klinické studie nejdále pokročily u dabigatranu (inhibitor trombinu), rivaroxabanu a apixabanu (inhibitory faktoru Xa). Hledání nových antikoagulantů je tímto již téměř završeno a uplatnění této nové antikoagulační léčby lze očekávat v nejbližší budoucnosti. I přes prokazatelně pozitivní výsledky těchto studií, přechod od warfarinu k novým antikoagulantům bude pravděpodobně postupný, protože warfarin ve správném dávkování má ověřenou účinnost, je zaběhlý do klinické praxe, cena nových antikoagulantů bude příliš vysoká a různé limitace lze zřejmě tedy očekávat i ze strany plátce zdravotní péče.

## Literatura

- Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J 2010; 31(19): 2369–2429.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest. 2008; 133: 141S–159S.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest. 2008; 133: 160S–198S.

- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest. 2008; 133: 234S–256S.
- Testa L, Bhindi R, Agostoni P, et al. The direct thrombin inhibitor ximelagatran/melagatran: a systematic review on clinical applications and an evidence based assessment of risk benefit profile. Expert Opin Drug Saf. 2007; 6: 397–406.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361: 1139–1151.
- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2006; 355: 2203–2216.
- Stone GW, Witzensbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008; 358: 2218–2230.
- Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. N Engl J Med. 1991; 324: 1865–1875.
- Viskov C, Just M, Laux V, et al. Description of the chemical and pharmacological characteristics of a new hemisynthetic ultra-low-molecular-weight heparin, AVE5026. J Thromb Haemost. 2009; 7: 1143–1151.
- Savi P, Herault JP, Duchaussoy P, et al. Reversible biotinylated oligosaccharides: a new approach for a better management of anticoagulant therapy. J Thromb Haemost. 2008; 6: 1697–1706.
- Rusconi CP, Scardino E, Layzer J, et al. RNA aptamers as reversible antagonists of coagulation factor IXa. Nature. 2002; 419: 90–94.
- Weitz JI, Hudoba M, Massel D, et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. J Clin Invest. 1990; 86: 385–391.
- Weitz JI, Leslie B, Hudoba M. Thrombin binds to soluble fibrin degradation products where it is protected from inhibition by heparin-antithrombin but susceptible to inactivation by antithrombin-independent inhibitors. Circulation 1998; 97: 544–552.
- Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. Thromb Haemost. 2009; 101: 77–85.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009; 361: 2342–2352.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, and the ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–891.
- Granger CB, Alexander JH, et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

Článek přijat redakcí: 1. 9. 2011

Článek přijat k publikaci: 17. 10. 2011

**doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.**

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
petr.heinc@fnol.cz